

日 本 国 特 許
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 7月31日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-223232

[ST.10/C]:

[JP 2002-223232]

出 願 人

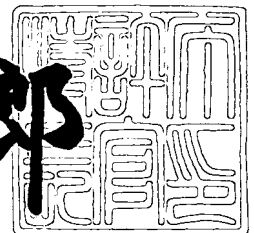
Applicant(s):

富士写真フイルム株式会社

2003年 4月18日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3028634

【書類名】 特許願

【整理番号】 P27102J

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 A61B 6/00
H04N 5/325
G03B 42/02

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 荒川 哲

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073184

【弁理士】

【氏名又は名称】 柳田 征史

【選任した代理人】

【識別番号】 100090468

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐久間 剛

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008969

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9814441

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 サブトラクション画像形成方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 造影剤を注入する前後の同一被写体を撮影して得られた放射線画像から放射線画像データを取得し、該取得された複数の放射線画像データ間で対応する画素ごとにサブトラクション処理を行なうことにより前記放射線画像中の前記造影剤により造影された特定の構造物を抽出または強調した放射線造影画像を形成するサブトラクション画像形成方法において、

前記造影剤として、疎水性ヨード化合物を膜構成成分として含むリポソームを用いることを特徴とするサブトラクション画像形成方法。

【請求項 2】 前記疎水性ヨード化合物が、炭素数 18 以上の置換基を少なくとも 1 個有する 1, 3, 5 - トリヨードベンゼン誘導体であることを特徴とする請求項 1 記載のサブトラクション画像形成方法。

【請求項 3】 前記リポソームが、ホスファチジルコリンおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれる脂質を膜構成成分として含むものであることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のサブトラクション画像形成方法。

【請求項 4】 前記リポソームが、炭素数 6 以上のアルキルのジエステルであるリン酸ジアルキルエステルを膜構成成分として含むものであることを特徴とする請求項 1 から 3 いずれか 1 項記載のサブトラクション画像形成方法。

【請求項 5】 前記リポソームが、炭素数 18 以上の置換基がコレステロール誘導体の残基であることを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載のサブトラクション画像形成方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は造影剤を用いて、放射線造影画像を得るサブトラクション画像形成方法に関するものである。

【0002】

【従来技術】

従来より、放射線写真フィルムに記録された放射線画像を光電的に読み取って画像データを得、この画像データに適切な画像処理を施した後、画像を再生記録することが種々の分野で行われている。たとえば、後の画像処理に適合するように設計されたガンマ値の低いX線フィルムを用いてX線画像を記録し、このX線画像が記録されたフィルムからX線画像を光電的に読み取って電気信号を得、この画像信号をデジタル画像データに変換し、この画像データに画像処理を施した後、コピー写真等に可視像として再生することにより、コントラスト、シャープネス、粒状性等の画質性能の良好な再生画像を得ることが行われている（特公昭61-5193 号参照）。

【 0 0 0 3 】

また本願出願人により、放射線（X線， α 線， β 線， γ 線，電子線，紫外線等）を照射すると、この放射線エネルギーの一部が蓄積され、その後可視光等の励起光を照射すると蓄積されたエネルギーに応じて輝尽発光を示す蓄積性蛍光体（輝尽性蛍光体）を利用して、人体等の被写体の放射線画像情報を一旦シート状の蓄積性蛍光体に記録し、この蓄積性蛍光体シートをレーザー光等の励起光で走査して輝尽発光光を生ぜしめ、得られた輝尽発光光を光電的に読み取って画像データを得、この画像データに基づき被写体の放射線画像を写真感光材料等の記録材料、CRT等に可視像として出力させる放射線画像記録再生システムがすでに提案されている（特開昭55-12429号，同56-11395号，同55-163472 号，同56-10464 5 号，同55- 116340号等）。このシステムは、従来の銀塩写真を用いる放射線写真システムと比較して極めて広い放射線露出域にわたって画像を記録しうるといふ実用的な利点を有している。

【 0 0 0 4 】

また、さらに、X線などの放射線を検出して得た電荷を潜像電荷として蓄電部に一旦蓄積し、該蓄積した潜像電荷を放射線画像情報を表す電気信号に変換して出力する放射線固体検出器（静電記録体）を画像検出器として使用方法や装置が各種提案、実用化されている（例えば、米国特許第5268569号、国際公開1998年第59261号、特開平9-5906号公報、本願出願人による特願平10-232824号公報、同10-271374号公報および同11-87922号公報など）。

【 0 0 0 5 】

また上記のようにX線フィルムや蓄積性蛍光体シート、固体検出器等を用いるシステムにおいて、造影剤の注入により被写体の特定の部分（たとえば人体を被写体としたときの血管等の陰影）が強調された放射線画像から造影剤が注入されていない放射線画像を引き算（サブトラクト）することによって被写体の特定の部分（血管等の陰影）を抽出するいわゆる時間サブトラクション処理を行って造影剤により造影された部分を抽出または強調した時間サブトラクション画像（放射線造影画像）を形成することが一般的になされている。

【 0 0 0 6 】

ここで、放射線画像のサブトラクション処理とは、互いに異なった条件で撮影された複数の放射線画像の差に対応する画像を得る処理をいい、具体的にはこれら複数の放射線画像を所定のサンプリング間隔で読み取って各放射線画像に対応する複数のデジタルの画像データを得、これら複数の画像データの各対応するサンプリング点（画素）毎に減算処理を施すことにより、放射線画像中の特定の被写体部分（以下、組織または構造物等の陰影とも称する）のみを強調または抽出した放射線画像を得る処理をいう。

【 0 0 0 7 】

【発明が解決しようとする課題】

前述の造影剤は、体内に注入されるため、できるだけ少量とすることが望ましいが、一方で、造影剤を少なくすると、造影剤による陰影が被写体の解剖学的構造の陰影に比べてコントラストが小さくなり、画像の視認性が低くなるという問題があるが、前述のように時間サブトラクション処理を行うことにより、少量の造影剤としてもコントラストの大きい造影画像を得ることが可能となる。

【 0 0 0 8 】

従来、X線血管造影のための造影剤としては、水溶性のヨード造影剤が用いられており、この水溶性のヨード造影剤を用いたX線血管造影画像は、動脈硬化症の診断等に用いられている。しかしこの水溶性のヨード造影剤を用いた方法では、通常狭窄が50%以上進んだ病巣しか検出することができず、虚血性疾患（心筋梗塞・狭心症等の心疾患、脳梗塞・脳出血等の脳血管疾患）の発作が発症する

前に病巣を検出することは困難であり、より初期の段階での虚血性疾患を診断可能な方法の早期開発が望まれている。

【 0 0 0 9 】

一方、疎水性ヨード造影剤もしくは親水性造影剤を製剤化し、目的とする疾患部位に選択的に集積させる試みが報告されている(国際公開W095/19186、同W095/21631、同W089/00812、英国特許第867650号、国際公開W096/00089、同W094/19025、同W096/40615、同W095/2295、同W098/41239、同W098/23297、同W099/02193、同W097/06132、米国特許第4192859号明細書、同4567034号明細書、同4925649号明細書、Pharm. Res., 16(3), 420 (1999), J. Pharm. Sci., 72(8), 898 (1983), Invest. Radiol., 18(3), 275 (1983))。例えばPharm. Res., 16(3), 420 (1999)には、疎水性化合物であるCholesteryl Iopanoateの油滴分散液を注射することにより、該ヨード化合物が実験動物の動脈硬化部位に集積することが開示されている。

【 0 0 1 0 】

また、J. Pharm. Sci. 72(8), 898 (1983)には、Cholesteryl Iopanoateの油滴分散液を注射することによる肝臓や脾臓のX線造影の例が開示されている。米国特許第4567034号明細書には、diatrizoic acid のエステル体をリポソームに封入し、肝臓や脾臓の選択的造影を行う方法が報告されている。国際公開W096/28414、同W096/00089には血管プールやリンパ系をイメージ化するための造影剤が開示されている。

【 0 0 1 1 】

しかしながら、これらの製剤方法は、血管疾患を選択的に造影する目的のためには、効率および選択性ともに十分でなく、X線照射により血管疾患を画像化した例も報告されていない。

【 0 0 1 2 】

そこで、本出願人は、動脈硬化やPTCA後の再狭窄等の血管平滑筋の異常増殖に起因する血管疾患部位等に対して選択的にヨード化合物を集積させるための手段を特願2001-018573、特願2001-126475、特願2001-126476等において提案している。

【 0 0 1 3 】

本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであって、より初期の段階の病巣を検出可能な放射線造影画像を得ることができるサブトラクション画像形成方法を提供することを目的とするものである。

【 0 0 1 4 】

【課題を解決するための手段】

本発明のサブトラクション画像形成方法は、造影剤を注入する前後の同一被写体を撮影して得られた放射線画像から放射線画像データを取得し、該取得された複数の放射線画像データ間で対応する画素ごとにサブトラクション処理を行なうことにより前記放射線画像中の前記造影剤により造影された特定の構造物を抽出または強調した放射線造影画像を形成するサブトラクション画像形成方法において、

前記造影剤として、疎水性ヨード化合物を膜構成成分として含むリポソームを用いることを特徴とするものである。

【 0 0 1 5 】

すなわち、本発明は、いわゆる時間サブトラクション処理による放射線造影画像を形成するサブトラクション画像形成方法において、疎水性ヨード化合物を膜構成成分として含むリポソームを造影剤として用いて造影された特定の構造物を抽出または強調した放射線造影画像を得ることを特徴とするものである。

【 0 0 1 6 】

前記疎水性ヨード化合物は、炭素数 1 8 以上の置換基を少なくとも 1 個有する 1, 3, 5 - トリヨードベンゼン誘導体であることが望ましい。

【 0 0 1 7 】

また、前記リポソームは、ホスファチジルコリンおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれる脂質を膜構成成分として含むものであることが望ましい。

【 0 0 1 8 】

さらに、前記リポソームが、炭素数 6 以上のアルキルのジエステルであるリン酸ジアルキルエステルを膜構成成分として含むものであることが望ましい。

【0019】

またさらに、前記リポソームが、炭素数18以上の置換基がコレステロール誘導体の残基であることが望ましい。

【0020】

なお、時間サブトラクションの対象たる放射線画像の撮影時には、撮影部位の周期的な動きを検出し、該撮影部位の動きの一定のタイミングと同期させて、前記各放射線画像を撮影することが望ましい。その同期の取り方については、例えば、特開2000-189413号記載の方法を用いることができる。

【0021】

また、造影剤注入前後の放射線画像のサブトラクション処理を行う前に、両者の位置合わせを行うことが望ましい。位置合わせの方法としては、例えば特開昭58-16333号記載の両画像撮影時に基準となるマーカを同時に記録し、該マーカを一致させて行う方法、あるいは、特開平2001-325584号公報等に記載の特定構造物の構造的対応位置関係を求め、該求められた構造的対応位置関係に基づいて、両者の位置合わせする方法等を採用することができる。

【0022】

【発明の効果】

本発明のサブトラクション画像形成方法は、いわゆる時間サブトラクション処理による放射線造影画像の形成方法において、疎水性ヨード化合物を膜構成成分として含むリポソームを造影剤として用いており、このリポソームは、動脈硬化巣の主構成成分である血管平滑筋および泡沫化マクロファージに選択的に集積するものであるため、血管疾患部を選択的に造影させた画像を得ることができ、血管疾患の初期の段階での検出および診断を可能とすることができる。

【0023】

【発明の実施の形態】

以下、本発明のサブトラクション画像形成方法の具体的な実施の形態について、図面を用いて説明する。

【0024】

図1は放射線撮影装置の概略図、図2は放射線画像読取装置と、時間サブトラ

クション処理手段および画像処理手段を含む画像処理表示装置を示す斜視図である。

【0025】

本画像形成方法においては、特定部位を造影させるための造影剤として、疎水性ヨード化合物を含むリポソームを用いることを特徴とする。動脈硬化、もしくはPTCA後の再狭窄等の血管疾患においては、血管の中膜を形成する血管平滑細胞が異常繁殖をおこすと同時に内膜に遊走し、血流路を狭くすることが知られている。正常の血管平滑筋細胞が異常増殖を始めるトリガーはまだ完全に明らかにされていないが、マクロファージの内膜への遊走と泡沫化が重要な要因であることが知られており、その後の血管平滑細胞がフェノタイプ変換（収縮型から合成型）をおこすことが報告されている。疎水性ヨード化合物を含むリポソームを用いると、泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋に対して疎水性ヨード化合物を選択的に取り込ませることができ、血管疾患の病巣を選択的に造影することができる。

【0026】

まず、図1に示す放射線撮影装置30において、第1の蓄積性蛍光体シート51に血管の造影剤を注入する前の被写体のX線透過像を蓄積記録し、次いで、同一の被写体の静脈に造影剤を注入し、一定時間経過後に、第2の蓄積性蛍光体シート52に、同様にしてこの被写体のX線透過像を蓄積記録する。このとき、X線源31の管電圧は同じとし、被写体と蓄積性蛍光体シート51、52との位置関係も同じとし、造影剤の有無以外には全く差がないような2つのX線画像を蓄積性蛍光体シート51、52に蓄積記録するようにする。前述の通り造影剤としては、疎水性ヨード化合物を含むリポソームが用いられる。

【0027】

被写体40には、サブトラクション処理を行なうにあたって2つの放射線画像P1、P2の位置合わせを行なうための基準となる2つのマーク41を付し、この被写体と同時にマーク41も蓄積性蛍光体シートに記録する。これにより2つの放射線画像の特定構造物の位置ずれを、例えば特開昭58-16333号記載の方法で補正する。なお、画像の位置合わせには、特開平2001-325584号公報等に記載の

特定構造物の構造的対応位置関係を求め、該求められた構造的対応位置関係に基づいて、両者の位置を合わせる方法を用いてもよい。これらのように位置合わせを行うことにより、位置ずれによるアーティファクトを小さくすることができる。

【0028】

放射線撮影装置30で撮影が行われた後、第1および第2の蓄積性蛍光体シート51、52が一枚ずつ放射線画像読取装置60の所定位置にセットされ、それぞれの画像が読出され、該画像を表す放射線画像データ（デジタル画像信号）が取得される。

【0029】

まず、所定位置にセットされた、造影剤注入前の画像P1が蓄積記録された蓄積性蛍光体シート51は、図示しない駆動手段により駆動されるエンドレスベルト等のシート搬送手段61により、矢印Y方向に搬送（副走査）される。一方、レーザ光源62から発せられた光ビームLはモータ63により駆動され矢印R方向に高速回転する回転多面鏡64によって反射偏向され、f θ レンズ等の集束レンズ65を通過した後、ミラー66により光路を変えて蓄積性蛍光体シート51に入射し、副走査の方向（矢印Y方向）に略直交する矢印X方向に主走査する。蓄積性蛍光体シート51の、光ビームLが照射された箇所からは、蓄積記録されている画像P1に応じた光量の輝尽発光光M1が発せられ、この輝尽発光光M1は光ガイド67によって導かれ、フォトマルチプライヤ（光電子増倍管）68によって光電的に検出される。

【0030】

フォトマルチプライヤ68から出力されたアナログ信号A1は、ログアンプ69で対数的に増幅された後、A/D変換器70に入力され、サンプリングされてデジタルの造影剤注入前画像データS1が得られる。この画像データS1は画像処理表示装置80内の内部メモリ（図示せず）に一旦記憶される。

【0031】

次に、全く同様にして、もう1枚の蓄積性蛍光体シート52に蓄積記録された造影剤注入後画像を表す造影剤注入後画像データS2が得られ、画像処理表示装置

80内の内部メモリに記憶される。

【0032】

画像処理表示装置80は、画像処理手段20およびサブトラクション処理手段10を内包し、画像信号に対して各種の画像処理を施す本体部83と、種々の指示等を入力するキーボード81と、指示のための補助情報や画像データに基づく可視画像を表示するCRTディスプレイ82を備えている。

【0033】

画像処理表示装置80においては、両画像の位置合わせを行った後、対応する画素毎にサブトラクション処理を行い、サブトラクション画像データSを算出する。

【0034】

そして得られたサブトラクション画像データSは、CRT82に入力され、診断性能の高い可視像であるサブトラクション画像Pとして再生され、画像読影および診断に供される。

【0035】

図3は本発明の方法によりサブトラクション処理を行い、所望の特定構造物（ここでは腹部の血管）の画像を得る様子を示すもので、P1は造影剤を注入する前に撮影がなされたものであり、造影剤注入前画像が蓄積記録された第1の蛍光体シート51から得られる画像を示すもの、P2は同じ部分の造影剤注入後のX線画像を記録した第2の蛍光体シート52から得られる画像を示すもの、Pは、画像P2を表す画像データS2から画像P1をあらわす画像データS1を減算して得られたサブトラクション画像である血管造影画像である。なお、動脈硬化巣がある場合、動脈硬化巣に疎水性ヨード化合物が集積するために、その部分が特に強調された造影画像を得ることができる。

【0036】

なお、処理対象の複数の放射線画像データを得る方式は、上記のような蓄積性蛍光体シートを走査する方式に限られるものではなく、固体検出器を用いる方式などでもよい。

【0037】

以下、本発明の画像形成方法において、被写体に注入される造影剤として用いられる疎水性ヨード化合物を膜構成成分として含むリポソームについて詳細に説明する。

【0038】

疎水性ヨード化合物の種類は特に限定されないが、例えばヨードベンゼン誘導体が好ましく、炭素数18以上の置換基を少なくとも一個有する1, 3, 5-トリヨードベンゼン誘導体であることがより好ましい。炭素数18以上の置換基としては、ヨード造影部位である1, 3, 5-トリヨードベンゼン残基をリポソームの脂質二重層に安定に存在させるための疎水性基であることが好ましく、例えば、炭素数が20以上で、酸素原子数と窒素原子数の合計が10以下であるものがより好ましい。該疎水性置換基は生体膜脂質構成成分と類似構造であることがさらに好ましい。こうした条件を満たす疎水性ヨード化合物の好ましい例としては、例えば、J. Med. Chem. 25(12), 1500 (1982); Steroids 49(6), 531 (1987); Pharm. Res. 6(12), 1011 (1989); 国際公開W095/19186; 同W096/28414等にて開示されているコレステロール誘導体の残基を置換基として有する1, 3, 5-トリヨードベンゼン誘導体が挙げられる。

【0039】

コレステロール誘導体としては、上記の刊行物に開示されたものが好ましいが、特に好ましいのはコレステロールである。コレステロールが3位水酸基を介して疎水性ヨード化合物、例えば1, 3, 5-トリヨードベンゼンと連結した化合物が好ましい。コレステロールの水酸基と疎水性ヨード化合物、例えば1, 3, 5-トリヨードベンゼンとを結合する方法としては、例えば、エステル結合、エーテル結合、ウレタン結合、炭酸エステル結合等の手段を用いることができるが、エステル結合が好ましい。コレステロールと疎水性ヨード化合物、例えば1, 3, 5-トリヨードベンゼンとは、上記の結合を介して直接結合していてもよいし、適当な連結基を介して結合していてもよい。適当な連結基の例としては、炭素数が5以下の直鎖状又は分岐鎖状のアルキレン基が挙げられる。

【0040】

疎水性ヨード化合物、好ましくは1, 3, 5-トリヨードベンゼン化合物は、

上記した炭素数 1 8 の置換基以外に、1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい。置換基の種類及び置換位置は特に限定されないが、例えば、置換若しくは無置換のアミノ基、置換若しくは無置換のアシルアミノ基、水酸基、カルボキシル基等が疎水性ヨード化合物のベンゼン環上に置換していることが好ましい。好ましい置換基は置換若しくは無置換のアミノ基、又は置換若しくは無置換のアシルアミノ基である。アミノ基が置換基を有する場合として、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基などを挙げることができ、アシルアミノ基が置換基を有する場合として、トリフルオロアセチルアミノ基、p-クロロベンゾイルアミノ基などを例示することができる。

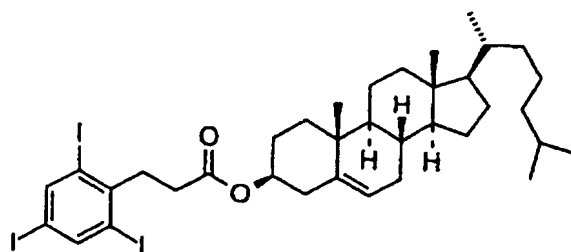
【0 0 4 1】

以下に疎水性ヨード化合物（0-1）～（0-9）として好ましい例を挙げるが、本発明において、造影剤として用いられるリボソームはこれらを含むものに限定されることはない。

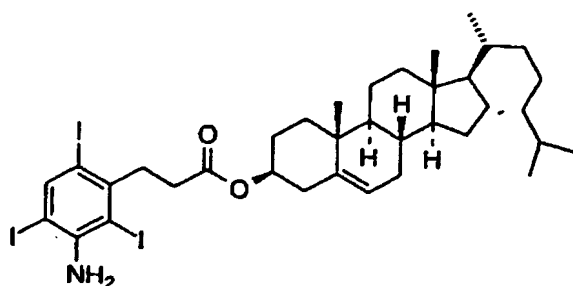
【0 0 4 2】

【化1】

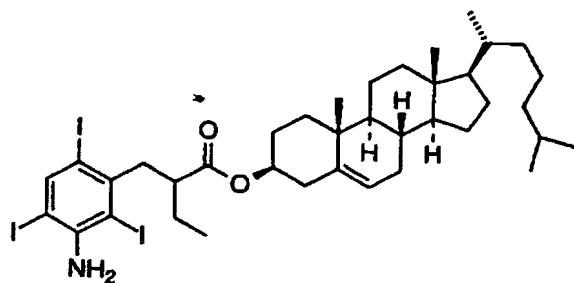
(0-1)



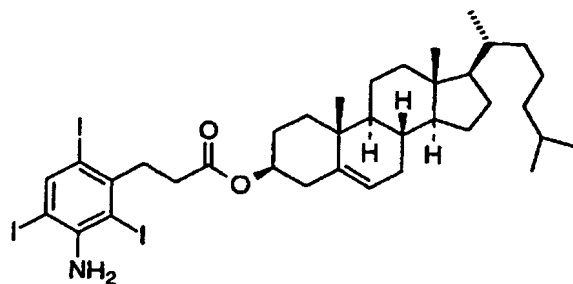
(0-2)



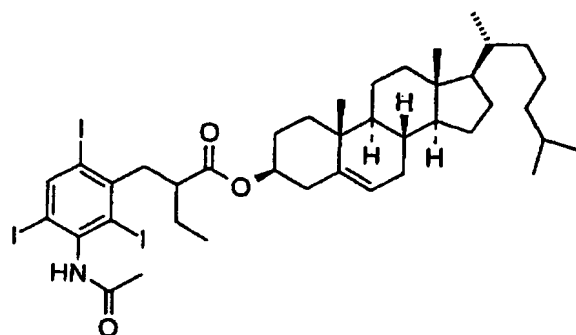
(0-3)



(0-4)

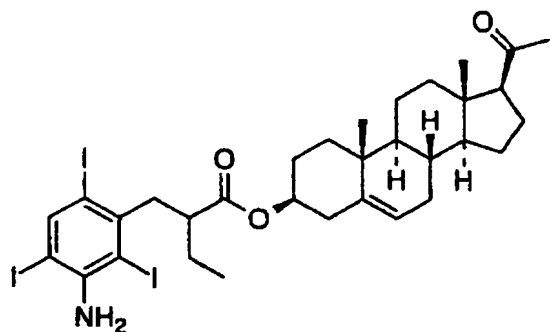


(0-5)

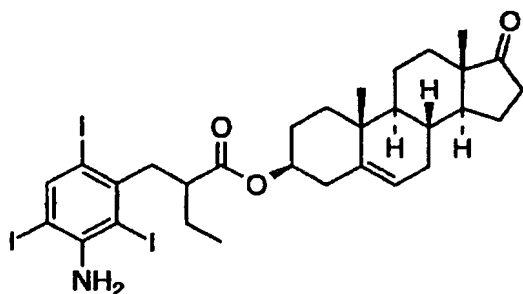


【化 2】

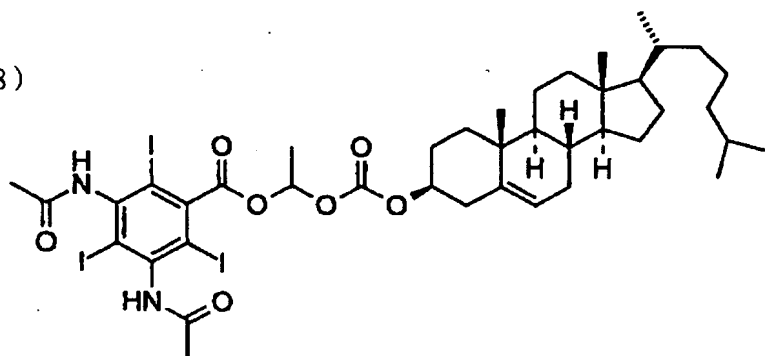
(0-6)



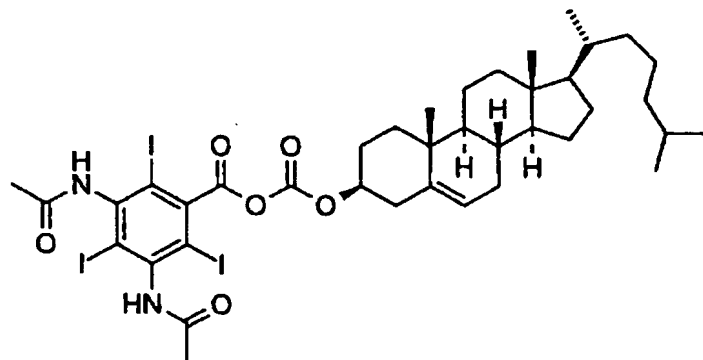
(0-7)



(0-8)



(0-9)



さらに、疎水性ヨード化合物としては、下記の一般式 (I) で表わされるヨードベンゼン化合物を用いることができる。

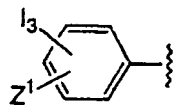
【0043】

A-L1-O-Ste (I)

式(I) 中、Aは、

下記一般式 (II) :

【化 3】

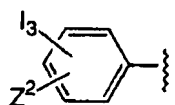


〔式中、 Z^1 は水素原子又はアミノ基（ただし該アミノ基は無置換である）を示す〕、

で表される A^1 、

下記一般式 (III) :

【化 4】

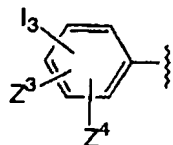


〔式中、 Z^2 はアミノ基（ただし該アミノ基はモノ若しくはジ置換である）、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、芳香族基、非芳香族ヘテロ環基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルボニル基、シアノ基、ニトロ基、スルホ基、アミド基、エステル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、又はハロゲン原子を示す〕

で表される A^2 、又は

下記一般式 (IV) :

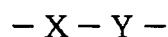
【化 5】



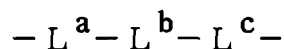
〔式中、 Z^3 及び Z^4 はそれぞれ独立にアミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、芳香族基、非芳香族ヘテロ環基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルボニル基、シアノ基、ニトロ基、スルホ基、アミド基、エステル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、又はハロゲン原子を示す〕

で表される A^3 を示し；

L^1 は、下記一般式 (V) :



[式中、Xは $-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ (R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素、 C_{1-10} 脂肪族基、又は C_{6-20} 芳香族基を示す)を示し、Yは $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ (R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素、 C_{1-10} 脂肪族基、又は C_{6-20} 芳香族基を示す)を示す]で表される基、 L^3 (L^3 はそれぞれ主鎖が3個の炭素原子からなるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、及びアルキルカルボニル基からなる群から選ばれる基で構成される2価の連結基を示す)、 L^4 (L^4 は主鎖が3個の原子からなり、該原子のうちの少なくとも1個の原子ヘテロ原子である2価の連結基を示す。ただし、 $-CO-O-CO-$ である場合を除く。好ましくは L^4 は主鎖が3個の原子からなり、エステル基、炭酸エステル基、アミド基、ウレタン基、ウレア基、エーテル基、オキシアルキルカルボニル基、アミン、及びアミノアルキルカルボニル基からなる群から選ばれる基で構成される2価の連結基を示す)、又は下記一般式 (VI) :



(式中、 L^a 及び L^c はそれぞれ独立に単結合を示すか、又は主鎖が1~9個の原子からなり、主鎖に1個以上のヘテロ原子及び/又は1個以上の不飽和結合を含んでもよい2価の連結基を示し、好ましくは L^a 及び L^c はそれぞれ独立に単結合を示すか、又は主鎖が1~9個の原子からなり、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、エステル基、炭酸エステル基、アミド基、ウレタン基、ウレア基、エーテル基、アミノ基、及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる基で構成される2価の連結基を示し、 L^b は $-CH_2-CH_2-$ 基、 $-CH=CH-$ 基、 $-C\equiv C-$ 基、又は $-CO-CH_2-$ 基、 $-CH_2-CO-$ 基 (これらの基は置換基を有していてもよい)を示し、ただし $-L^a-L^b-L^c-$ の主鎖の原子数は4~11である)で表される L^5 を示し;

Steは、

Ste¹ (Ste¹はコレステロール、デヒドロエピアンドロステロン、及びプレグネノロンからなる群から選ばれるステロイド残基を示す)、又はSte² (S

te^2 はコレスタノール、コール酸、デヒドロコール酸、アンドロステロン、ディジトキシゲニン、ディゴキシゲニン、リトコール酸、スティグマスタノール、テトラヒドロコルチソン、ブファリン、 5α -アンドロスタン- 3β 、 17β -ジオール、 5 -アンドロステン- 3β 、 17β -ジオール、 5 -コレステン- 3β 、 20α -ジオール、スチグマステロン、 β -シトステロール、 5 -コレステン- 3β -オール- 7 -オン、カンペステロール、 22 -ヒドロキシコレステロール、 17α -アセトキシプレグネノロン、デオスゲニン、メチルアンドロステンジオール、 5 -アンドロステン- 3β -オール- 17β -カルボン酸、 17α -ヒドロキシプレグネノロン、 21 -アセトキシプレグネノロン、 16β -メチル- 16α 、 17α -エポキシプレグネノロン、フコステロール、ソラソジン、 5 -プレグネン- 6 -メチル- 3β 、 17 -ジオール- 20 -オン、 6 -メチルプレグネノロン、 21 -ヒドロキシプレグネノロン、 5 -プレグネン- 3β 、 20α -ジオール、 19 -ヨードコレステロール、 16α -メチルプレグネノロン、 5 -アンドロステン- 3β 、 17β -ジオール- 17 -ベンゾエート、 5 -アンドロステン- 3β 、 16α -ジオール- 17 -オン、 3β 、 11β 、 17α 、 21 -テトラヒドロプレグ- 5 -ネン- 20 -オン、 5 -プレグネン- 3β 、 16α -ジオール- 20 -オン、 5 -コレステン酸- 3β -オールメチルエステル、デスモステロール、 5 -コレステン- 3β -オール- 22 -オン、プレグ- 5 -ネン- 3β 、 17α 、 20α -トリオール、 19 -ヒドロキシコレステロール、ソラニジン、 25 -ヒドロキシコレステロール、 7β -ヒドロキシコレステロール、 19 -ヒドロキシプレグネノロン、 17α -ヒドロキシ- 16β -メチルプレグネノロン、 16 、 17 -エポキシ- 21 -アセトキシプレグネノロン、 5 -プレグネン- 6 、 16α -ジメチル- 3β -オール- 20 -オン、 5 -コレステン酸- 3β -オール、アンドロスト- 5 -ネン- 3β 、 16β 、 17β -トリオール、 5 -コレステン- 3β 、 22 -ジオール、プレグ- 5 -ネン- 3β 、 17α 、 20β -トリオール、 21 -ヒドロキシプレグネノロン- 21 -サルフェートカリウム塩、 5 -プレグネン- 3β -オール- 20 -オン- 16α -カルボニトリル、 16α 、 17α 、及びエポキシプレグネノロンからなる群から選ばれるステロイド残基を示す)を示す。ただし、 A が A^1 であり、 L が L^3 であり、かつ Ste が St

e¹であることはない。

【 0 0 4 4 】

ここで、ある官能基について「置換又は無置換」又は「置換基を有していてもよい」という場合には、その官能基が 1 又は 2 以上の置換基を有する場合があることを示しているが、特に言及しない場合には、結合する置換基の個数、置換位置、及び種類は特に限定されない。ある官能基が 2 個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。本明細書において、ある官能基が置換基を有する場合、置換基の例としては、ハロゲン原子（本明細書において「ハロゲン原子」という場合にはフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素のいずれでもよい）、アルキル基（本明細書において「アルキル基」という場合には、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、環状アルキル基にはビシクロアルキル基などの多環性アルキル基を含む。アルキル部分を含む他の置換基のアルキル部分についても同様である）、アルケニル基（シクロアルケニル基、ビシクロアルケニル基を含む）、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シリルオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ、アミノ基（アニリノ基を含む）、アシルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、アルキル及びアリールスルホニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、スルファモイル基、スルホ基、アルキル及びアリールスルフィニル基、アルキル及びアリールスルホニル基、アシル基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アリール及びヘテロ環アゾ基、イミド基、ホスフィノ基、ホスフィニル基、ホスフィニルオキシ基、ホスフィニルアミノ基、シリル基が挙げられる。

【 0 0 4 5 】

また、ここで、アミノ基についてモノ又はジ置換という場合には、アミノ基が上記の置換基、好ましくはアルキル基などを 1 個又は 2 個有することを意味しており、2 個の置換基を有する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。「

芳香族基」とは、芳香族炭化水素基（アリール基）および芳香族ヘテロ環基を含む概念である。アリール部分を含む置換基におけるアリール部分としては、フェニル基、ナフチル基などの6～14員環の単環または縮合環のアリール基を用いることができる。

【0046】

A^1 、 A^2 、及び A^3 が示すトリヨードフェニル基における3個のヨウ素原子の置換位置は「2, 4, 6位」、「2, 3, 4位」、又は「2, 3, 5位」のいずれでもよいが、「2, 4, 6位」、「2, 3, 5位」置換が好ましく、「2, 4, 6位」置換がより好ましい。

【0047】

Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がアルキル基を示す場合、炭素数1～20、より好ましくは1～10のアルキル基を用いることができる。該アルキル基は置換基を有していてもよい。 Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がアルケニル基である場合、炭素数1～20、より好ましくは1～10のアルケニル基を用いることができる。該アルケニル基は置換基を有していてもよい。 Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がアルキニル基である場合、炭素数1～20、より好ましくは1～10のアルキニル基を用いることができる。該アルキニル基は置換基を有していてもよい。

【0048】

Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 が置換アミノ基である場合、炭素数1～20、より好ましくは炭素数1～12のアミノ基を用いることができ、モノアルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基であることが好ましい。ジアルキルアミノ基である場合には2個のアルキル基は同一でも異なってもよい。アミノ基上のアルキル基はさらに置換基を有していてもよい。

【0049】

Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 が芳香族基である場合、具体的には芳香族基を構成する環はベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、ピリミジン環、トリアジン環、テトラゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、イソオキサゾール環、イソチアゾール環であることが好ましく、これらの基にさらに縮合環が結合した芳香族基も好ましい。よ

り好ましくはベンゼン環、チオフエン環、フラン環、ピロール環から構成される芳香族基であり、ベンゼン環を含む芳香族基又はフェニル基が最も好ましい。これらの芳香族環は置換基を有していてもよい。

【0050】

Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 が非芳香族ヘテロ環基である場合、炭素数1～20のヘテロ環基が好ましく、1～12のヘテロ環基がより好ましい。非芳香族ヘテロ環基を構成するヘテロ環の例としては、例えば、オキサゾール環、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、トリアジン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、テトラゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、チオフエン環、フラン環の部分または完全飽和環のほか、これらの環が他の環（例えばベンゼン環やピリジン環などの芳香族環や非芳香族環など）と縮環したものを挙げることができる。これらの非芳香族ヘテロ環はさらに置換基を有していてもよい。

【0051】

Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がアルコキシ基である場合、炭素数1～20のアルコキシ基が好ましく、1～12のアルコキシ基がさらに好ましい。該アルコキシ基は置換基を有していてもよい。 Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がアリールオキシ基である場合、炭素数6～20のアリールオキシ基が好ましく、6～12のアリールオキシ基がさらに好ましい。該アリールオキシ基は置換基を有していてもよい。 Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がカルボニル基である場合、炭素数1～20、より好ましくは炭素数1～10のカルボニル基を用いることができる。該カルボニル基は置換基を有していてもよい。

【0052】

Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がアミド基である場合、該アミド基にはカルボアミド基、スルホンアミド基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、ウレイド基が含まれる。該アミド基は炭素数は1～20であることが好ましく、1～12がさらに好ましい。具体的な例としては、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、3, 3-ジメチルウレイド基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、ベ

ンゼンスルホニルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基などが挙げられる。
該アミド基は置換基を有していてもよい。

【0053】

Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がエステル基である場合、カルボン酸エステル基、スルホン酸エステル基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリアルオキシカルボニルオキシ基、炭酸エステル基が含まれる。炭素数は1～20が好ましく、1～12がさらに好ましい。具体的な例としては、アセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、メタンズルホニルオキシ基、メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、メトキシスルホニル、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基などが挙げられる。 Z^2 、 Z^3 、又は Z^4 がハロゲン原子である場合、ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素のいずれであってもよいが、フッ素又は塩素が最も好ましい。

【0054】

Z^2 、 Z^3 、 Z^4 としては、アルキル基、シアノ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、又はカルバモイル基が好ましく、ヒドロキシル基、アルコキシ基、又はアミノ基がより好ましい。また、 A^1 が示すトリヨードフェニル基において Z^1 が水素原子である場合も好ましい。

【0055】

また、ここで「ステロイド残基」とはステロイド化合物（シクロペンタノヒドロフェナントレイン骨格を有する化合物）の残基を意味する。ステロイド残基は、一価の残基であってもよいが、二価以上の残基であってもよい。本明細書においてステロイド残基という場合には、置換又は無置換のステロイド残基のいずれであってもよい。また、ステロイド残基は任意の個数の二重結合を有していてもよい。ステロイド残基は一般に1個以上の不斉炭素を有するが、不斉炭素の配置はそれぞれ独立にR又はS配置のいずれか、あるいは両者の混合物であってもよい。

【 0 0 5 6 】

上記ステロイド残基を構成するステロイド化合物の例としては、特に言及しない場合には、コレステロール、コレスタノール、コール酸、デヒドロコール酸、アンドロステロン、ディジトキシゲニン、ディゴキシゲニン、リトコール酸、スティグマスタノール、テトラヒドロコルチゾン、ブファリン、5 α -アンドロスタン-3 β 、17 β -ジオール、デヒドロエピアンドロステロン、5-アンドロステン-3 β 、17 β -ジオール、プレグネノロン、5-コレステン-3 β 、20 α -ジオール、スチグマステロン、 β -シトステロール、5-コレステン-3 β -オール-7-オン、カンペステロール、22-ヒドロキシコレステロール、17 α -アセトキシプレグネノロン、デオスゲニン、メチルアンドロステンジオール、5-アンドロステン-3 β -オール-17 β -カルボン酸、17 α -ヒドロキシプレグネノロン、21-アセトキシプレグネノロン、16 β -メチル-16 α 、17 α -エポキシプレグネノロン、フコステロール、ソラソジン、5-プレグネン-6-メチル-3 β 、17-ジオール-20-オン、6-メチルプレグネノロン、21-ヒドロキシプレグネノロン、5-プレグネン-3 β 、20 α -ジオール、19-ヨードコレステロール、16 α -メチルプレグネノロン、5-アンドロステン-3 β 、17 β -ジオール-17-ベンゾエート、5-アンドロステン-3 β 、16 α -ジオール-17-オン、3 β 、11 β 、17 α 、21-テトラヒドロプレグ-5-ネン-20-オン、5-プレグネン-3 β 、16 α -ジオール-20-オン、5-コレステン酸-3 β -オールメチルエステル、デスモステロール、5-コレステン-3 β -オール-22-オン、プレグ-5-ネン-3 β 、17 α 、20 α -トリオール、19-ヒドロキシコレステロール、ソラニジン、25-ヒドロキシコレステロール、7 β -ヒドロキシコレステロール、19-ヒドロキシプレグネノロン、17 α -ヒドロキシ-16 β -メチルプレグネノロン、16、17-エポキシ-21-アセトキシプレグネノロン、5-プレグネン-6、16 α -ジメチル-3 β -オール-20-オン、5-コレステン酸-3 β -オール、アンドロスト-5-ネン-3 β 、16 β 、17 β -トリオール、5-コレステン-3 β 、22-ジオール、プレグ-5-ネン-3 β 、17 α 、20 β -トリオール、21-ヒドロキシプレグネノロン-21-サルフェートカリウム塩、5

ープレグネン-3 β -オール-20-オン-16 α -カルボニトリル、16 α 、17 α 、エポキシプレグネノロン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。ステロイド残基としては、環構造中に1以上の二重結合を含むステロイド残基か、又はコレスタナール基が好ましく、なかでもコレステロール基がより好ましい。

【0057】

ステロイド残基に置換可能な置換基の種類は特に限定されないが、例えば、炭素数1～15の脂肪族基（アルキル基、アルキニル基、アルケニル基）、アリール基、ヘテロ環基、アミノ基、アミド基、カルバモイル基、シアノ基、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボニル基、カルボキシル基等があげられるが、これらに限定されるものではなく、また、これら置換基はさらに置換基を有していてもよい。

【0058】

L^2 で表される連結基において、Xとしては $-C(R^1)(R)^2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、又は $-S-$ が好ましく、 $-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ がより好ましい。Yとしては $C(R^3)(R^4)$ 又は $-CO-$ が好ましく、 $-CO-$ がより好ましい。本明細書において「脂肪族」または脂肪族を含む置換基とは飽和または不飽和の炭化水素鎖を表し、その炭化水素鎖部分は、直鎖状、分枝鎖状、環状、またはそれらの組み合わせのいずれでもよい。上記 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が表す C_{1-10} 脂肪族の例としては、例えば、アルキル基（例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 t -ブチル、 n -オクチル）、シクロアルキル基（例えばシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル）、ビスシクロアルキル基、アルケニル基（例えばビニル、アリル、プレニル）、シクロアルケニル基（例えば2-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル）、ビスシクロアルケニル基、アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル、）等が挙げられる。上記 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が表す C_{6-20} 芳香族基の例としては、例えば、アリール基（例えばフェニル、ナフチル）、ヘテロ環基（例えば、2-フリル、2-チエニル、2-ピリミジニル、2-ベンゾチアゾリル）等があげられる。上記 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は水素又は C_{1-6} アルキル基であ

ることが好ましく、水素又は C_{1-3} アルキル基であることが最も好ましい。

【 0 0 5 9 】

L^3 で表される2価の連結基において、主鎖を構成するアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、又はアルキルカルボニル基は置換基を有していてもよい。本明細書において、連結基における「主鎖」とは、 $A-$ と $-O-Ste$ で表される基の酸素原子との間を最小個数で結ぶ原子群を意味する。

【 0 0 6 0 】

L^4 は主鎖が3個の原子からなり、該原子のうちの少なくとも1個の原子が（本明細書において「ヘテロ原子」とは炭素原子以外の原子を意味する）である2価の連結基を示す。連結基の主鎖に含まれるヘテロ種類は特に限定されないが、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などを挙げることができる。例えば、主鎖に $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、又は $-S-$ などの構成単位を含むことが好ましい（ R^{11} は水素原子又は置換基を示し、好ましくはアルキル基などであり、より好ましくは炭素原子数1～6個のアルキル基、さらに好ましくは炭素原子数1～3個のアルキル基である）。連続した2個の炭素原子を含む場合には、炭素原子環に不飽和結合が存在していてもよい。ただし、 L^4 が $-CO-O-CO-$ である場合は除く。

【 0 0 6 1 】

L^4 の主鎖に含まれる炭素原子及び／又はヘテロ原子は置換基を有していてもよい。炭素原子が置換基を有する場合、置換基の例としてはアルキル基、オキソ基などを挙げることができ、オキソ基が好ましく用いられる。例えば、 L^4 の主鎖がエステル基、炭酸エステル基、アミド基、ウレタン基、ウレア基、エーテル基、オキシアルキルカルボニル基、アミノ基、及びアミノアルキルカルボニル基からなる群から選ばれる基で構成されることが好ましい。さらに具体的には、 L^4 として $-N(R^{11})-CH_2-CO-$ 、 $-O-CO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-O-CO-$ 、 $-CO-NH-CO-$ 、 $-CO-O-CH_2-$ などを例示することができる（いずれも連結基の左側にAが結合する。本明細書における他の連結基の記載についても同様である）。

【 0 0 6 2 】

L^5 が示す $-L^a-L^b-L^c-$ において、 L^a 及び L^c はそれぞれ独立に単結合を示すか、又は主鎖が1～9個の原子からなり、主鎖に1個以上のヘテロ原子及び／又は1個以上の不飽和結合を含んでもよい2価の連結基を示す。 L^a 及び L^c が示す連結基の主鎖がヘテロ原子を含む場合には、例えば $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、又は $-S-$ などの単位を含むことが好ましい(R^{11} は水素原子又は置換基を示し、好ましくはアルキル基などであり、より好ましくは炭素原子数1～6個のアルキル基、さらに好ましくは炭素原子数1～3個のアルキル基である)。 L^a 及び L^c の主鎖がすべてヘテロ原子で構成されていてもよい。また、 L^a 及び L^c の主鎖が炭素原子を含む場合には、該炭素原子は置換基を有していてもよく、例えば、置換基としてアルキル基又はオキシ基などを有していてもよい。 L^a 及び L^c が2価の連結基を示す場合、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、エステル基、炭酸エステル基、アミド基、ウレタン基、ウレア基、エーテル基、アミノ基、及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる基で構成される2価の連結基であることが好ましい。

【0063】

L^a の主鎖の構成単位としては、 $-C(R^{12})(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、又は $-S-$ が好ましく(式中、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を示し、好ましくはアルキル基などであり、より好ましくは炭素原子数1～6個のアルキル基、さらに好ましくは炭素原子数1～3個のアルキル基である)を含むことが好ましく、 $-O-$ を含むことがより好ましい。 L^a の主鎖が $-O-$ を含み、かつ該エーテル基がAに直接結合することが好ましい。

【0064】

L^c の主鎖の構成単位としては、 $-C(R^{12})(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ が好ましく(式中、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を示し、好ましくはアルキル基などであり、より好ましくは炭素原子数1～6個のアルキル基、さらに好ましくは炭素原子数1～3個のアルキル基である)を含むことが好ましく、 $-C(R^{12})(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、又は $-S-$ を含むことがより好ましく、 $-C(R^{12})(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-CO-$ 、又は $-O-$ を含むことがさらに好

ましい。L^cの主鎖が-CO-を含み、該カルボニル基が-O-Steに直接結合することが好ましい。L^cが単結合である場合も好ましい。

【0065】

L^aの主鎖に-O-を含み、かつL^cが-CO-であることが特に好ましく、この場合において、L^aに含まれる該エーテル基がAに直接結合することが好ましい。また、L^a及び／又はL^cの主鎖に-CO-N(R¹⁴)-または-N(R¹⁴)-CO-で表される部分構造が1個以上含まれることが好ましい。L^aの主鎖を構成する原子数及びL^cの主鎖を構成する原子数の合計は2～7であることが好ましく、2～5であることが特に好ましい。L^bが示す-CH₂-CH₂-基、-CH=CH-基、-C≡C-基、又は-CO-CH₂-基、又は-CH₂-CO-基は置換基を有していてもよい。L^bは-CH₂-CH₂-基、-CH=CH-基、-CH₂-CO-基であることが好ましい。なお、L⁵が示す-L^a-L^b-L^c-の主鎖が炭素原子のみからなる場合も好ましい。

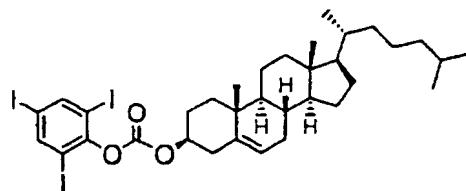
【0066】

以下、上記化合物の好ましい具体例(I-1)～(VII-21)を示すが、これらの例に限定されることはない。

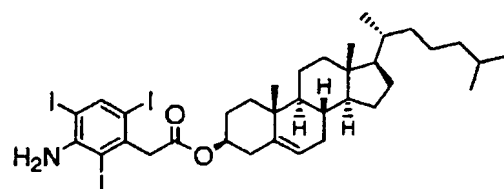
【0067】

【化 6】

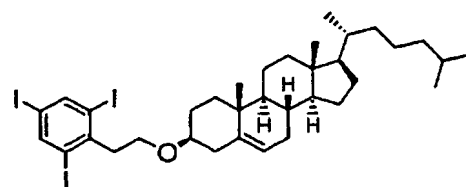
(I-1)



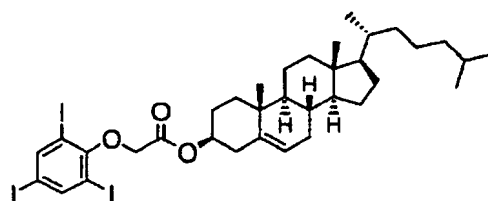
(I-2)



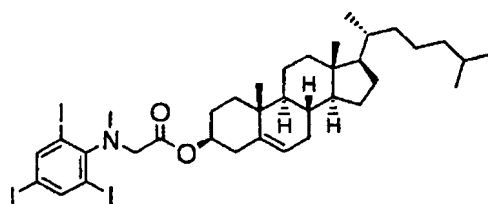
(I-3)



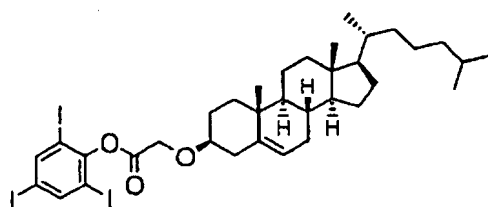
(II-1)



(II-2)

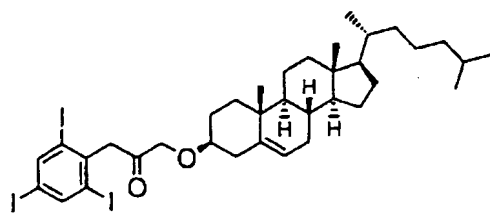


(II-3)

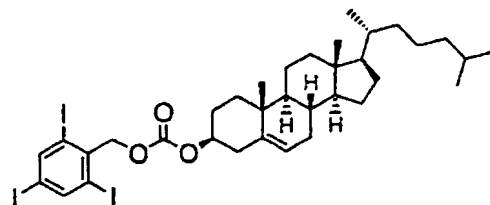


【化7】

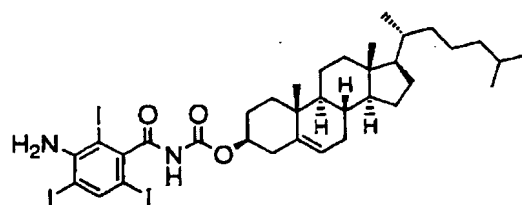
(III-1)



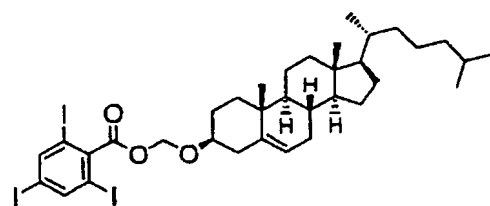
(III-2)



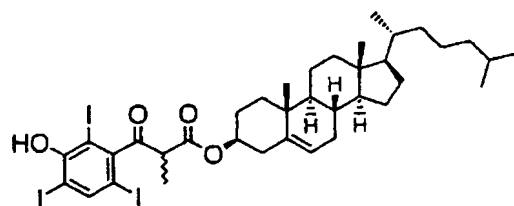
(III-3)



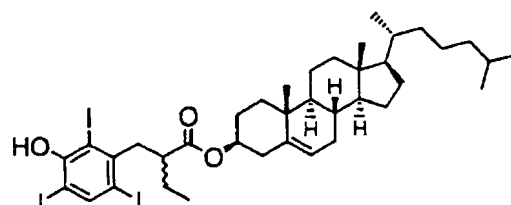
(III-4)



(IV-1)

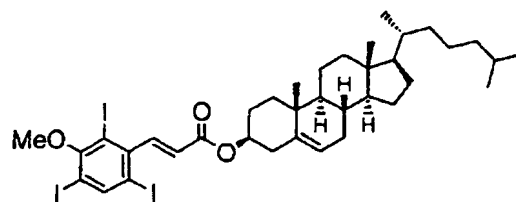


(V-1)

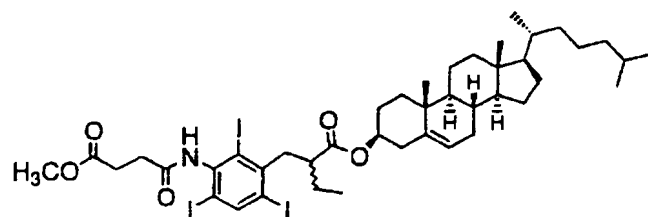


【化 8】

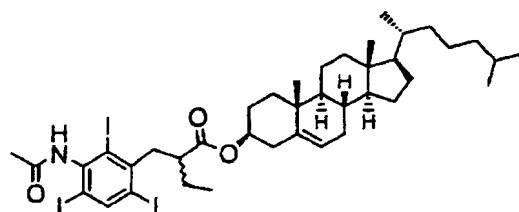
(V-2)



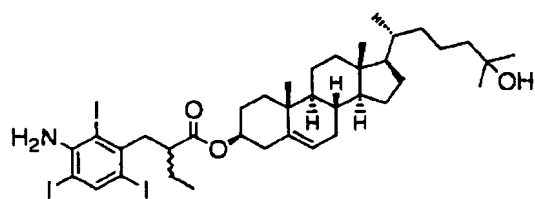
(V-3)



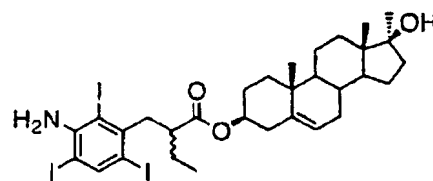
(V-4)



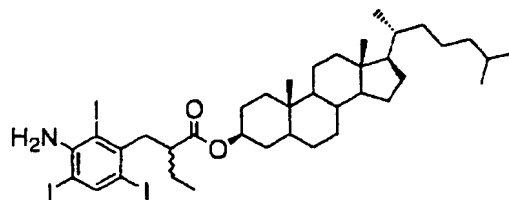
(VI-1)



(VI-2)

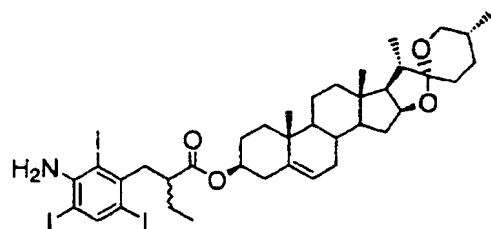


(VI-3)

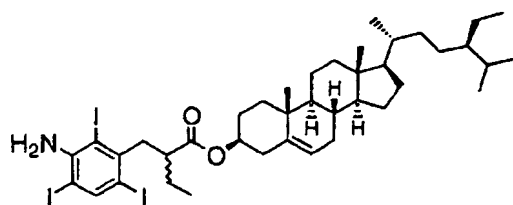


【化 9】

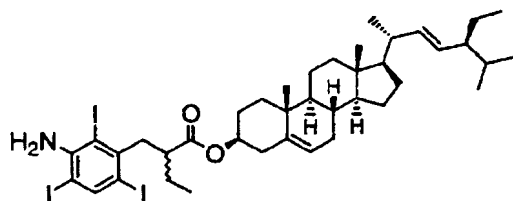
(V I - 4)



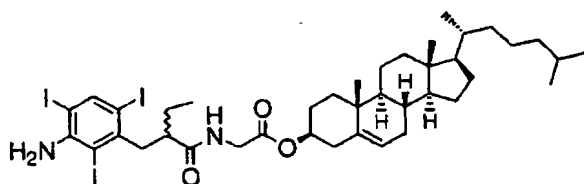
(V I - 5)



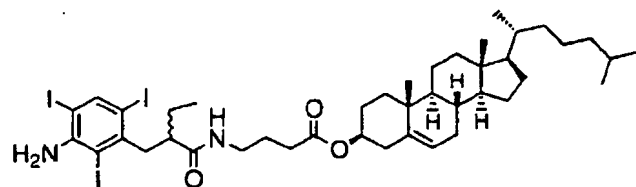
(V I - 6)



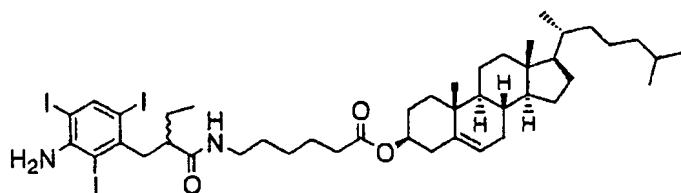
(V I I - 1)



(V I I - 2)

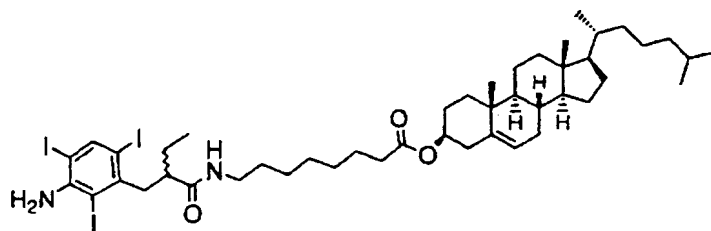


(V I I - 3)

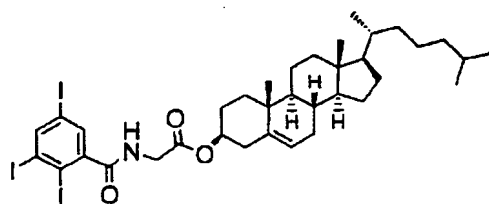


【化 1 0】

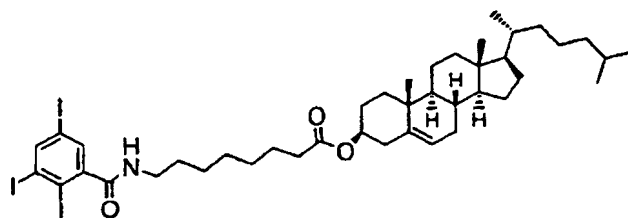
(V I I - 4)



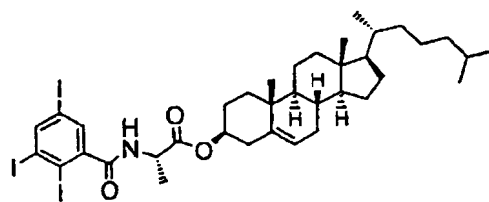
(V I I - 5)



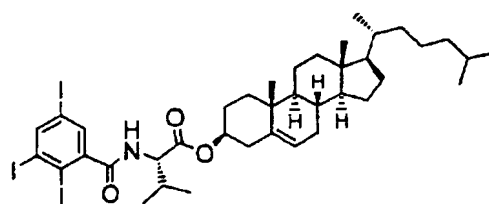
(V I I - 6)



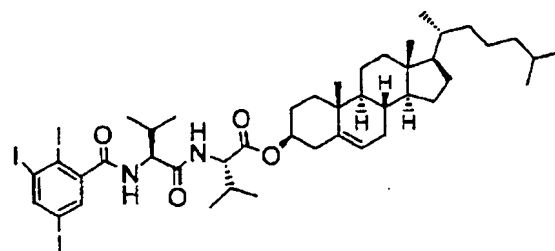
(V I I - 7)



(V I I - 8)

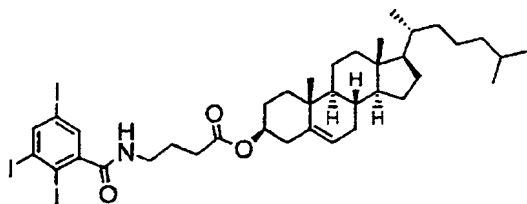


(V I I - 9)

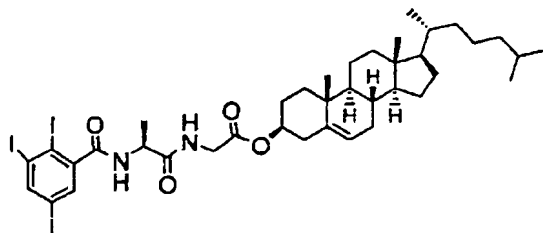


【化 1 1】

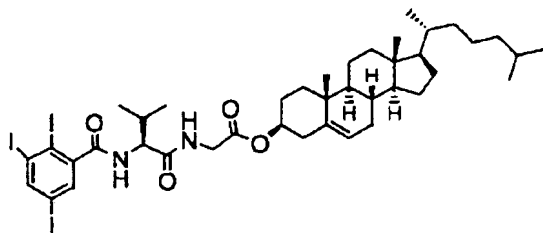
(V I I - 1 0)



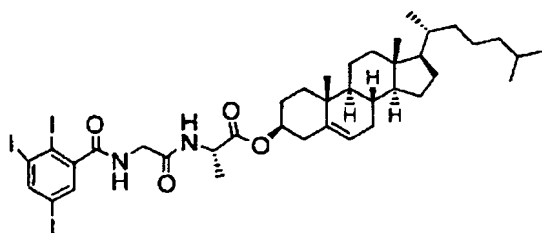
(V I I - 1 1)



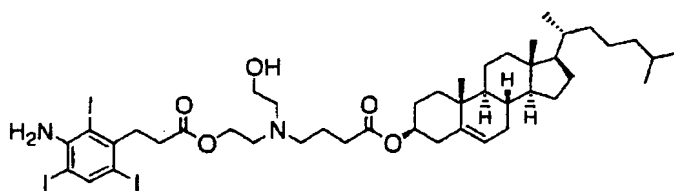
(V I I - 1 2)



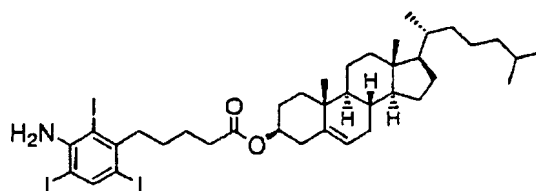
(V I I - 1 3)



(V I I - 1 4)

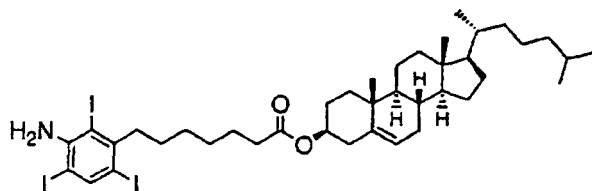


(V I I - 1 5)

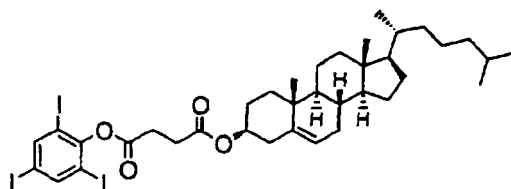


【化 1 2】

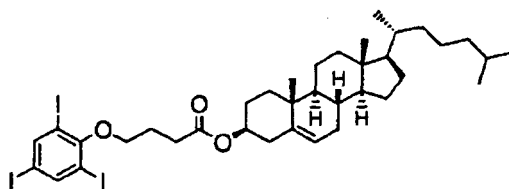
(V I I - 1 6)



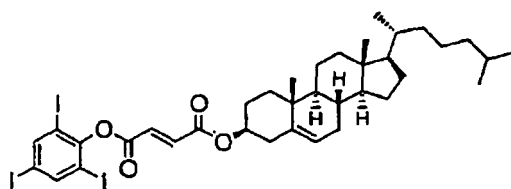
(V I I - 1 7)



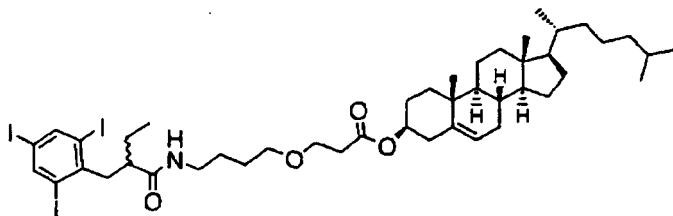
(V I I - 1 8)



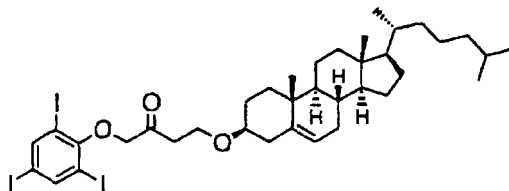
(V I I - 1 9)



(V I I - 2 0)



(V I I - 2 1)



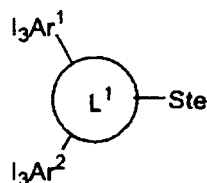
また、さらに、疎水性ヨード化合物としては、ステロイド残基と2ないし6個のトリヨードフェニル基とを含む化合物を用いてもよい。この場合、2個のトリ

ヨードフェニル基を含む化合物であることがより好ましい。

【0068】

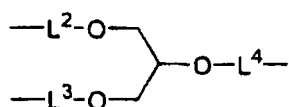
さらには、下記一般式 (VII) :

【化13】



で表されるものが好ましい。この場合、特に三価の連結基 L^1 が下記一般式 (VII I) :

【化14】



で表されるものであることが好ましい。

【0069】

上記の一般式 (VII) で表される化合物において、「Ste」で表される基は上記ステロイド残基と同義であり、「 I_3Ar^1 」で表される基及び「 I_3Ar^2 」で表される基は、上記トリヨードフェニル基と同義である。

【0070】

L^1 で表される三価の連結基は炭素原子数 1 ~ 30 個を含む。該連結基は飽和の基であってもよいが、不飽和結合を含んでいてもよい。また、ヘテロ原子を 1 個又は 2 個以上含んでいてもよく、ヘテロ原子を含む官能基を部分構造として含んでいてもよい。連結基中に含まれる不飽和部分又はヘテロ原子を含む官能基としては、例えば、アルケニル基（シクロアルケニル、ビスシクロアルケニルを含む）、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、エステル基（カルボン酸エステル、炭酸エステル、スルホン酸エステル、スルフィン酸エステルを含む）、アミド基（カルボン酸アミド、ウレタン、スルホン酸アミド、スルフィン酸アミドを含む）、エーテル基、チオエーテル基、シリルオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アミ

ノ基（アニリノ基を含む）、イミド基、シリル基などがあげられる。上記の官能基はさらに置換基を有していてもよく、これらの官能基は L^1 中に複数個存在してもよい。複数個の存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

【0071】

L^1 で表される三価の連結基の部分構造として、好ましくはアルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、エステル基、アミド基、エーテル基、ウレタン基、又はアミノ基であり、さらに好ましくは、アルケニル基、エステル基、アミド基、又はエーテル基である。また、 L^1 で表される三価の連結基が不飽和炭化水素である場合も好ましい。 L^1 に含まれる炭素原子数は1～25が好ましく、1～15が最も好ましい。 L^1 は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、アルキル基、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基、カルバモイル基が好ましく、アルキル基が最も好ましい。また、 L^1 が無置換の場合も好ましい。

【0072】

上記の一般式（VII）で表される化合物のより好ましい態様としては、 L^1 が上記一般式（VIII）で表わされる場合が挙げられる。一般式（VIII）において、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、それぞれ独立に1～27個の炭素原子を含む二価の連結基を示す。 L^2 、 L^3 、及び L^4 は飽和又は不飽和のいずれであってもよく、ヘテロ原子を含む官能基を部分構造として含んでいてもよい。その例は、 L^1 について説明したものと同様である。 L^2 、 L^3 、及び L^4 に含まれる総炭素原子数は1～27個であり、1～22個が好ましく、1～15個が最も好ましい。

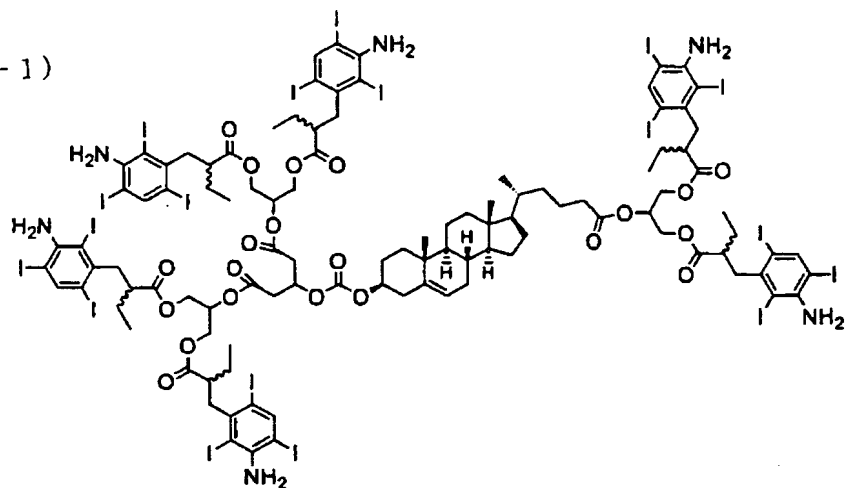
【0073】

以下、上記化合物の好ましい具体例（VIII-1）～（X-19）を示すが、これらの例に限定されることはない。

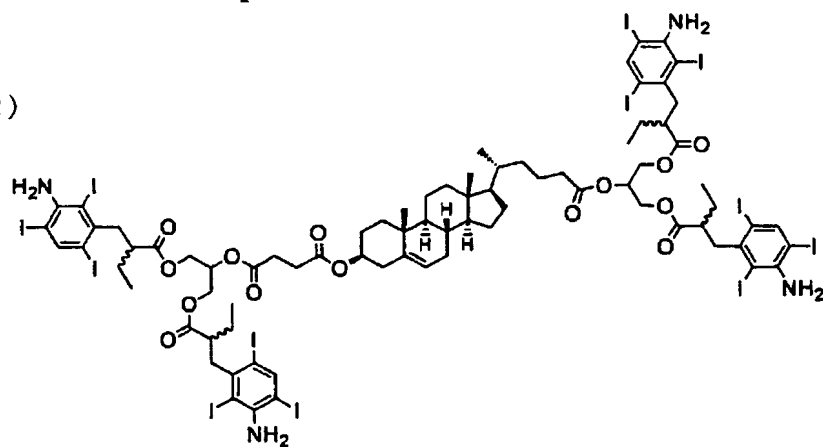
【0074】

【化15】

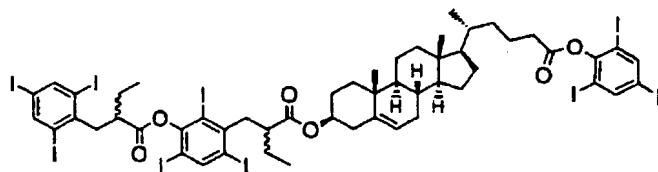
(VIII-1)



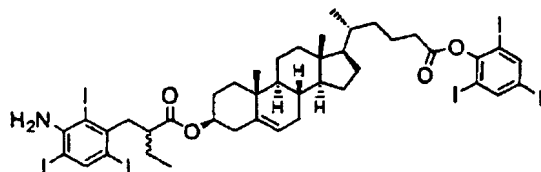
(VIII-2)



(VIII-3)

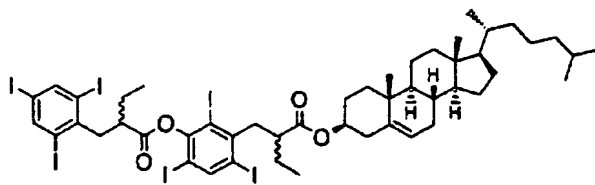


(VIII-4)

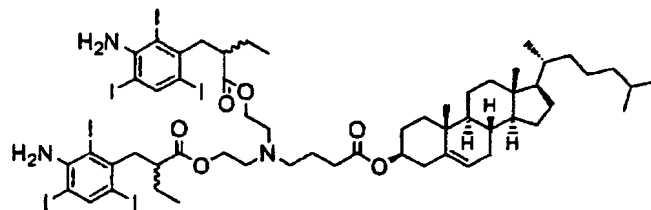


【化 1 6】

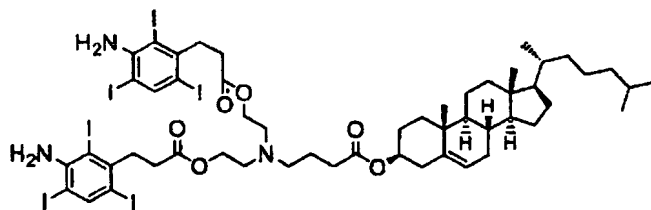
(V I I I - 5)



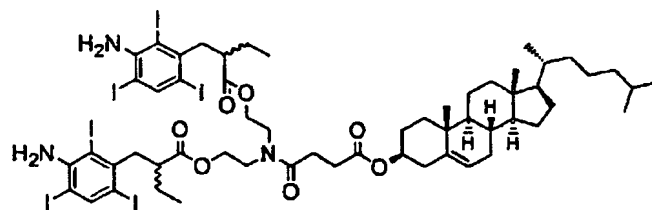
(I X - 1)



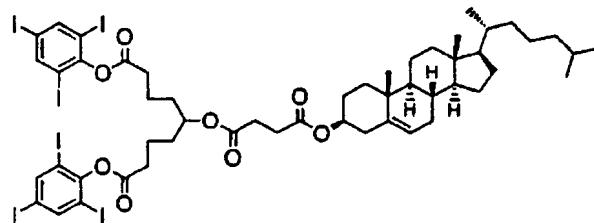
(I X - 2)



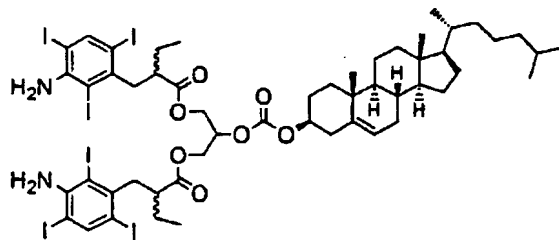
(I X - 3)



(I X - 4)

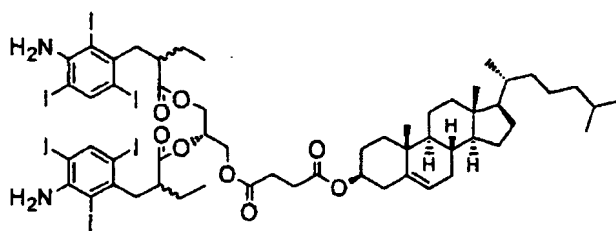


(X - 1)

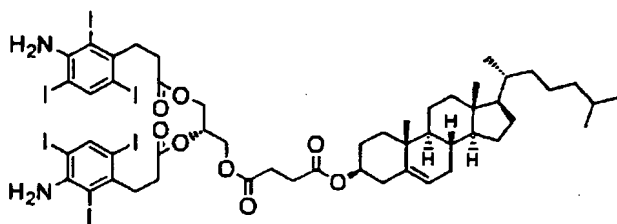


【化 1 7】

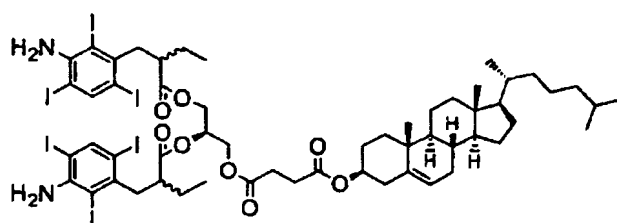
(X-2)



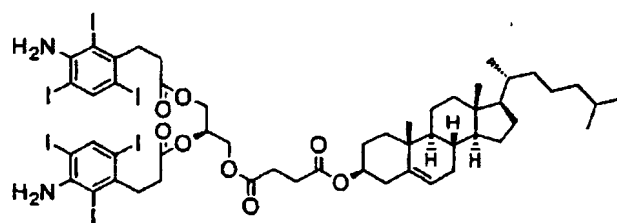
(X-3)



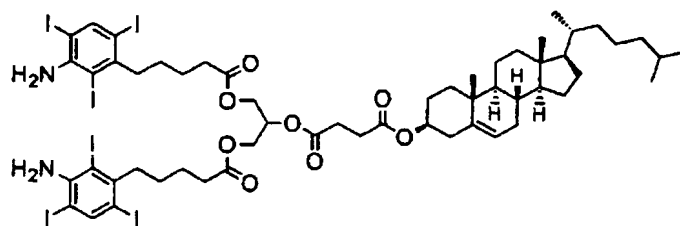
(X-4)



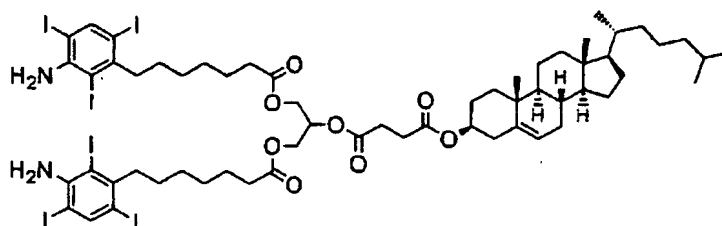
(X-5)



(X-6)

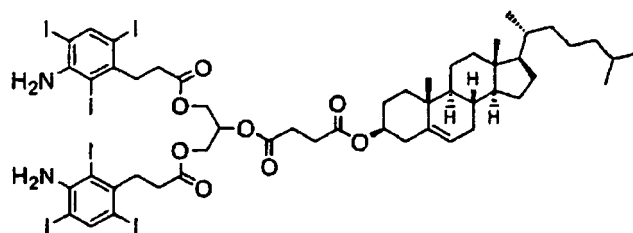


(X-7)

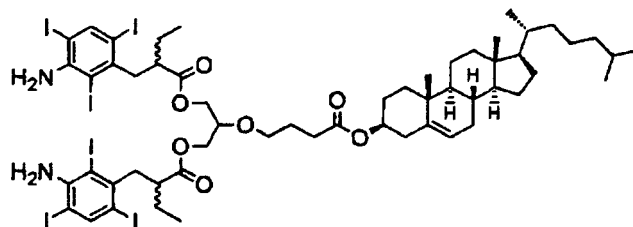


【化 18】

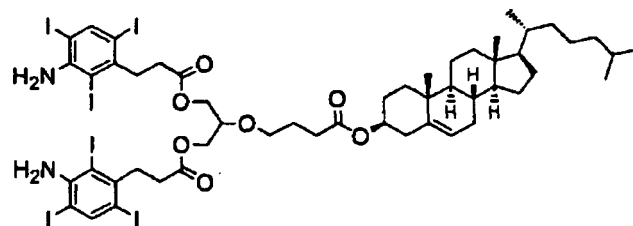
(X-8)



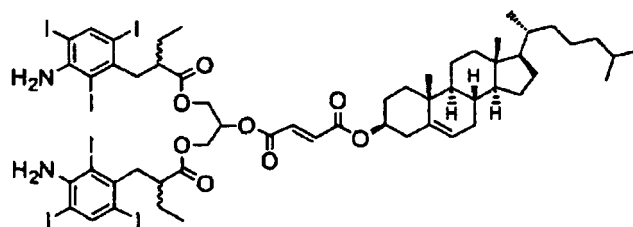
(X-9)



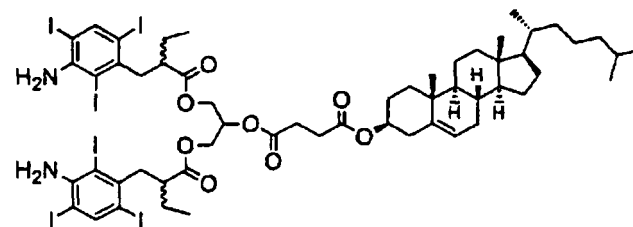
(X-10)



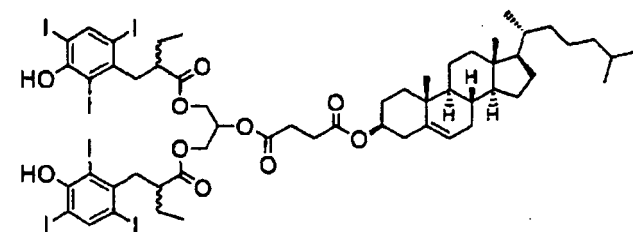
(X-11)



(X-12)

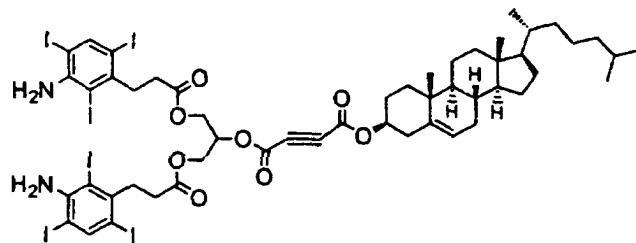


(X-13)

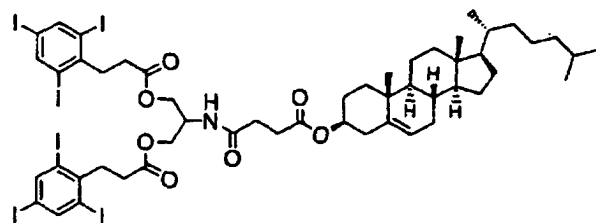


【化 1 9】

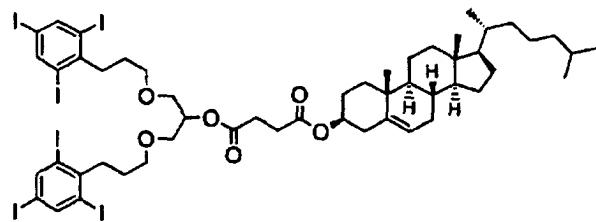
(X-14)



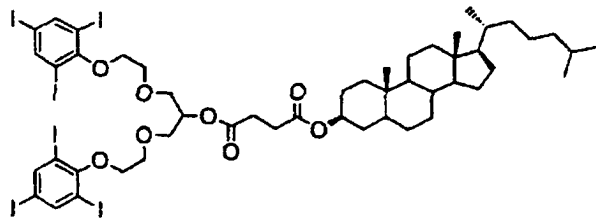
(X-15)



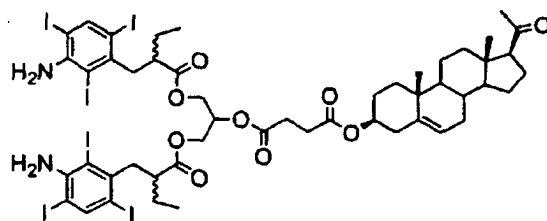
(X-16)



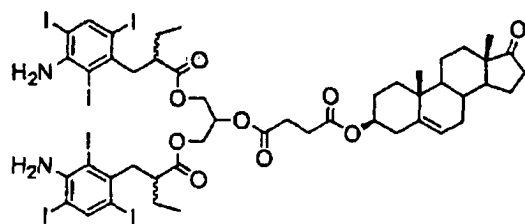
(X-17)



(X-18)



(X-19)



なお、リポソームの膜構成成分として用いられる上述の各疎水性ヨード化合物は、膜構成成分の全質量に対して10から90質量%程度、好ましくは10から

80質量%、さらに好ましくは20から80質量%である。なお、上述の疎水性ヨード化合物は膜構成成分として1種類を用いてもよいが、2種類以上を組み合わせ用いてもよい。

【0075】

リポソームの他の膜構成成分としては、リポソームの製造に通常用いられている脂質化合物をいずれも用いることが可能である。例えば、*Biochim. Biophys. Acta* 150(4), 44 (1982)、*Adv. in Lipid. Res.* 16(1) 1 (1978)、“RESEARCH IN LIPOSOMES”(P.Machy, L.Leserman著、John Libbey EUROTEXT社)、「リポソーム」(野島、砂本、井上編、南江堂)等に記載されている。脂質化合物としてはリン脂質が好ましく、特に好ましいのはホスファチルジルコリン(PC)類である。ホスファチルジルコリン類の好ましい例としては、eggPC、ジミリストリルPC(DMP C)、ジパルミトイルPC(DPPC)、ジステアロイルPC(DSPC)、ジオレイルPC(DOPC)等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0076】

さらに、リポソームの膜構成成分として、ホスファチルジルコリンとホスファチルセリン(PS)を組み合わせ用いることができる。ホスファチルセリンとしては、ホスファチルジルコリンの好ましい例として挙げたリン脂質と同様の脂質部位を有する化合物が挙げられる。ホスファチルジルコリンとホスファチルセリンを組み合わせ用いる場合、PCとPSの好ましい使用モル比はPC:PS=90:10から10:90の間であり、さらに好ましくは、30:70から70:30の間である。

【0077】

また、別の態様としては、膜構成成分として、ホスファチルジルコリンとホスファチルセリンを含み、さらにリン酸ジアルキルエステルを含むリポソームが挙げられる。リン酸ジアルキルエステルのジアルキルエステルを構成する2個のアルキル基は同一であることが好ましく、それぞれのアルキル基の炭素数は6以上であり、10以上が好ましく、12以上がさらに好ましい。好ましいリン酸ジアルキルエステルの例としては、ジラウリルフォスフェート、ジミリスチルフォスフェート、ジセチルフォスフェート等が挙げられるが、これに限定されることは

ない。この態様において、ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリンの合計質量に対するリン酸ジアルキルエステルの好ましい使用量は1から50質量%までであり、好ましくは1から30質量%であり、さらに好ましくは1から20質量%である。

【0078】

ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、リン酸ジアルキルエステル、及び疎水性ヨード化合物を膜構成成分として含むリポソームにおいて、上記成分の好ましい質量比はPC：PS：リン酸ジアルキルエステル：疎水性ヨード化合物が5～40質量%：5～40質量%：1～10質量%：15～80質量%の間で選択することができる。

【0079】

さらに、本発明において造影剤として用いられるリポソームの構成成分は上記4者に限定されず、他の成分を加えることができる。その例としては、コレステロール、コレステロールエステル、スフィンゴミエリン、FEBS Lett. 223, 42 (1987); Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85, 6949 (1988)等に記載のモノシアルガングリオシドGM1誘導体、Chem. Lett., 2145 (1989); Biochim. Biophys. Acta, 1148, 77 (1992)等に記載のグルクロン酸誘導体、Biochim. Biophys. Acta, 1029, 91 (1990); FEBS Lett., 268, 235 (1990)等に記載のポリエチレングリコール誘導体が挙げられるが、これに限られるものではない。

【0080】

なお、造影剤として用いられるリポソームは、当該分野で公知のいかなる方法でもって作成できる。作成法の例としては、リポソームの総説成書類の他、Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980)、“Liposomes” (M.J.Ostro編、MARCELL DEKKER, INC.)等に記載されている。具体例としては、超音波処理法、エタノール注入法、フレンチプレス法、エーテル注入法、コール酸法、カルシウム融合法、凍結融解法、逆相蒸発法等が挙げられるが、これに限られるものではない。リポソームのサイズは、上記の方法で作成できるサイズのいずれであっても構わないが、通常は平均が400 nm以下であり、200 nm以下が好ましい。リポソームの構造は特に限定されず、例えばユニラメラ又はマルチラメラのいずれでもよい。

。また、リポソームの内部に適宜の薬物や他の造影剤の 1 種又は 2 種以上を配合することも可能である。

【0081】

リポソームを造影剤として用いる場合には、好ましくは非経口的に投与することができ、より好ましくは静脈内投与することができる。例えば、注射剤や点滴剤などの形態の製剤を凍結乾燥形態の粉末状組成物として提供し、用時に水又は他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解ないし再懸濁して用いることができる。リポソームを造影剤として用いる場合、投与量はリポソームのヨード含有量が、従来の疎水性ヨード造影剤のヨード含有量と同程度になるように適宜決定ればよい。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

放射線撮影装置の概略図

【図 2】

放射線画像読取装置と画像処理表示装置を示す図

【図 3】

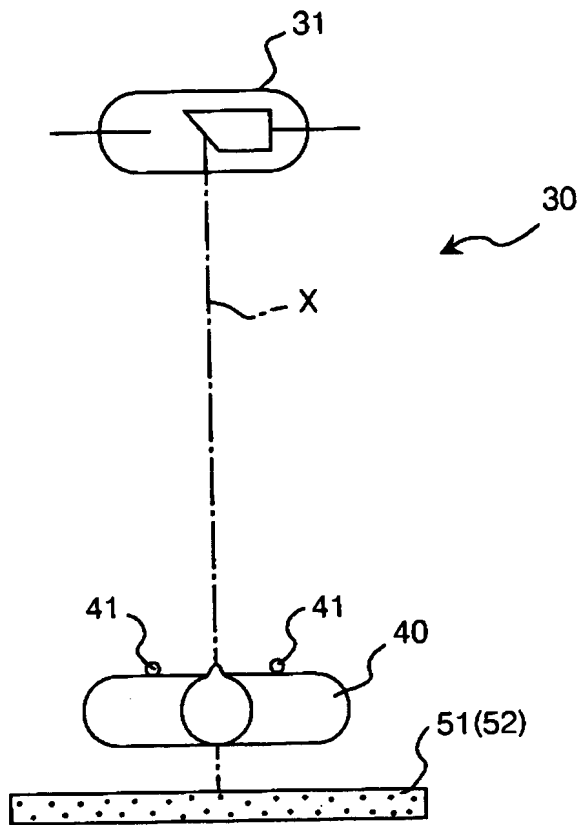
サブトラクション処理前の放射線画像とサブトラクション処理後に得られたサブトラクション画像を可視的に示す説明図

【符号の説明】

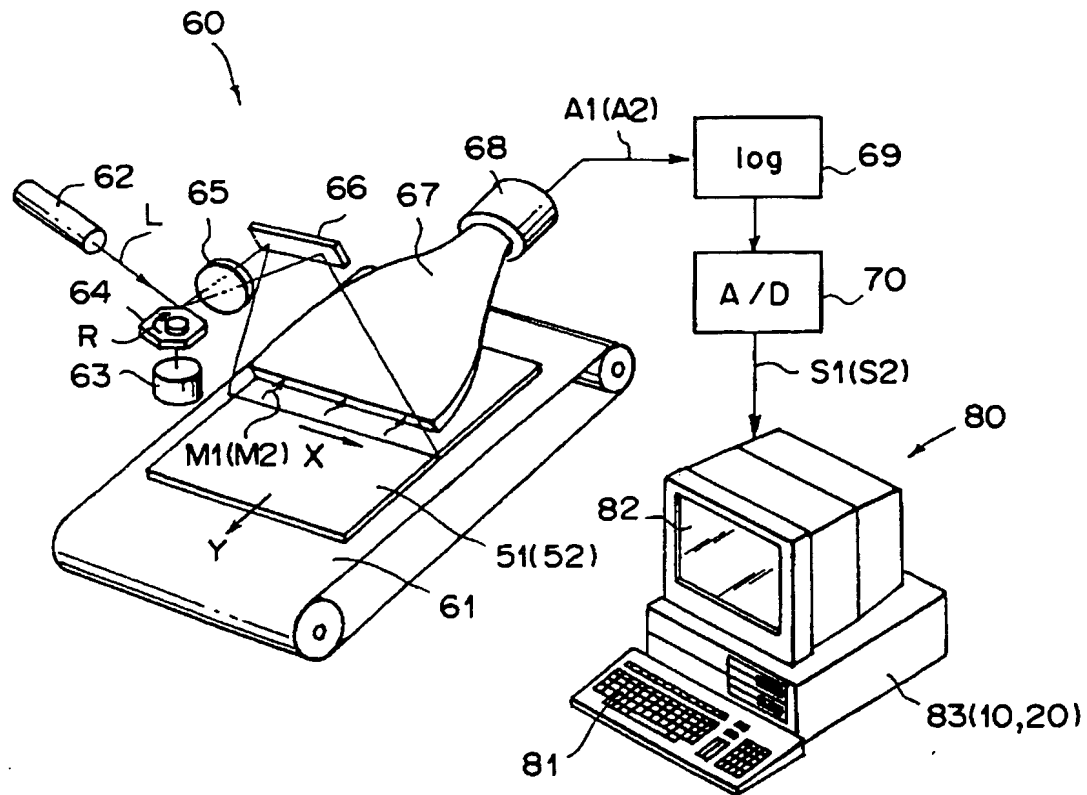
- 10 サブトラクション処理手段
- 20 画像処理手段
- 30 放射線撮影装置
- 40 被写体
- 51、52 蓄積性蛍光体シート
- 80 画像処理表示装置

【書類名】 図面

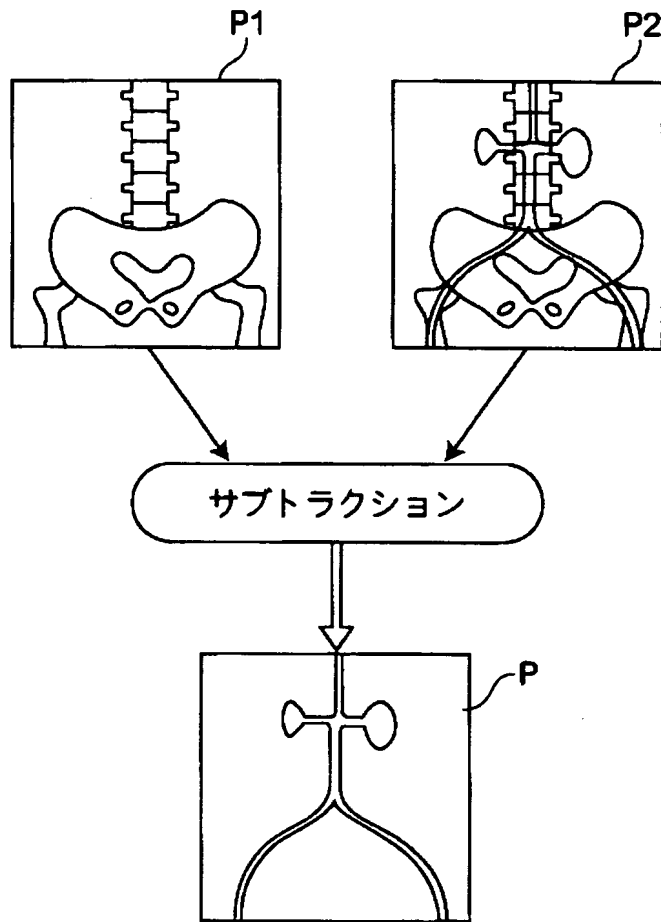
【図 1】



【図 2】



【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 初期の段階の病巣を検出可能な放射線造影画像を得る。

【解決手段】 造影剤を注入する前後の同一被写体を撮影して得られた放射線画像から放射線画像データを取得し、該取得された複数の放射線画像データ間に対応する画素ごとにサブトラクション処理を行なうことにより造影剤により造影された特定の構造物を抽出または強調した放射線造影画像を形成する際の造影剤として、動脈硬化巣の主構成成分である血管平滑筋および泡沫化マクロファージに選択的に集積する疎水性ヨード化合物を膜構成成分として含むリポソームを用いる。

【選択図】 図 3

認定・付加情報

| | |
|---------|--------------------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2 0 0 2 - 2 2 3 2 3 2 |
| 受付番号 | 5 0 2 0 1 1 3 2 5 4 6 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第一担当上席 0 0 9 0 |
| 作成日 | 平成 1 4 年 8 月 1 日 |

<認定情報・付加情報>

| | |
|-----------|--|
| 【提出日】 | 平成14年 7月31日 |
| 【特許出願人】 | |
| 【識別番号】 | 000005201 |
| 【住所又は居所】 | 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 |
| 【氏名又は名称】 | 富士写真フイルム株式会社 |
| 【代理人】 | 申請人 |
| 【識別番号】 | 100073184 |
| 【住所又は居所】 | 神奈川県横浜市港北区新横浜 3 - 1 8 - 3 新横 浜 K S ビル 7 階 |
| 【氏名又は名称】 | 柳田 征史 |
| 【選任した代理人】 | |
| 【識別番号】 | 100090468 |
| 【住所又は居所】 | 神奈川県横浜市港北区新横浜 3 - 1 8 - 3 新横 浜 K S ビル 7 階 |
| 【氏名又は名称】 | 佐久間 剛 |

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日 1990年 8月14日
[変更理由] 新規登録
住 所 神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名 富士写真フイルム株式会社